

⑫ 公開特許公報(A)

平2-293640

⑮ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)12月4日

G 01 N 1/00
G 01 F 13/00
G 01 N 33/48

1 0 1 F
3 2 1 N
B

7156-2G
6818-2F
7055-2G

審査請求 未請求 請求項の数 44 (全24頁)

⑭ 発明の名称 希釈及び混合用カートリッジ

⑯ 特 願 平2-95238

⑰ 出 願 平2(1990)4月12日

優先権主張 ⑱ 1989年4月13日 ⑲ 米国(US) ⑳ 337286

㉑ 発 明 者 ドン ベセマー アメリカ合衆国, カリフォルニア 94022, ロス アルト
ス ヒルズ, ムーディ コート 27170
㉒ 発 明 者 マイケル ゴリン アメリカ合衆国, カリフォルニア 94301, バロ アル
ト, ブライアント ストリート 205, 707
㉓ 発 明 者 イアン ギホンス アメリカ合衆国, カリフォルニア 94025, メンロ パー
ク, フレモント ストリート 1003
㉔ 出 願 人 バイオトラック, イン アメリカ合衆国, カリフォルニア 94043, マウンテン
コーポレイティド ビュー, ハフ アベニュー 1058
㉕ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

希釈及び混合用カートリッジ

2. 特許請求の範囲

1. 液体試料を自動式に測定し液体希釈剤で希釈するための希釈及び混合用カートリッジであって、

ハウジング中に、

前記試料を受容するための試料受容手段、

前記ハウジング中の内部室を含む、流れ指示室、

試料を前記受容手段から前記の流れ指示室に送出するための試料流れ手段、

前記希釈剤を受容するための希釈剤受容手段、

希釈剤を前記の希釈剤受容手段から前記の流れ指示室に送出するための希釈剤流れ手段、

第一容積を有する前記ハウジング中の通気孔を有する内部室を含む、受容室、

前記の第一容積よりも小さい第二容積を有する前記ハウジング中の内部室を含む、測定室であって、前記測定室が前記の流れ指示室を前記受容室

に連結し、前記測定室が単に毛管力及び重力により試料及び希釈剤を前記の流れ指示室から前記受容室に送出し得る、前記測定室、

前記測定室の端部に配置された流れ停止分岐点であって、前記の流れ停止分岐点が、希釈剤の不在下で前記の流れ停止分岐点中を流れることから試料を防止するが、前記の希釈剤受容手段が希釈剤を受容し希釈剤が前記の流れ指示室に入る場合に前記の流れ停止分岐点中の流れを可能にするために、前記の流れ停止分岐点に於ける前記試料と前記ハウジングの壁手段との接触から生じる十分な背圧を与えるように、前記試料の表面張力特定に適合する、前記の流れ停止分岐点、及び

試料が前記の流れ指示室に入り、前記試料が前記測定室を満たした後に、前記の流れ指示室を空にする廃棄手段であって、前記廃棄手段が毛管力及び重力により運転する、前記廃棄手段を含んでなり、

これにより、前記の希釈剤受容手段に添加された希釈剤が前記の流れ指示室中を流れ、試料を前

記測定室から前記受容室に追い出し、それにより、試料対前記受容室に送出すべき希釈剤の一定の比を生じる、

前記の希釈及び混合用カートリッジ。

2. 前記の流れ指示室が、

(1) 前記の流れ指示室中の重力的に低い位置で、前記測定室及び前記廃棄室のための出口、及び

(2) 前記出口及び前記廃棄室より重力的に上方で、前記の試料及び希釈剤流れ手段のための入口を含む、請求項1記載のカートリッジ。

3. 前記の試料流れ手段のための前記入口が、前記測定室出口より上方に配置され、且つ、前記の流れ指示室への試料の流れが前記廃棄手段に達する前に前記測定室出口に達するように、位置される、請求項2記載のカートリッジ。

4. 前記の流れ指示室が前記出口及び前記廃棄室に向かって下方に傾斜する床を含む、請求項2記載のカートリッジ。

5. 前記廃棄手段が前記測定室に通じる前記出口の断面より小さい断面を有する前記の流れ指示

10. 前記の希釈剤受容手段がシール容器中の希釈剤を含む前記内部室を含む、請求項9記載のカートリッジ。

11. 前記の希釈剤受容手段が上部表面を有し、前記試料適用場所が、外部環境に開放し、且つ上部リップを有する室を含み、前記の希釈剤受容手段室の前記の上部表面が前記の試料適用場所の前記の上部リップより低い、請求項10記載のカートリッジ。

12. 前記ハウジングが受容室に静水圧的に連結された混合物分離室を更に含み、これにより、前記受容室中の試料と希釈剤との混合物の代表的な試料が前記の混合物分離室中で分離し得る、請求項1記載のカートリッジ。

13. 受容室から混合物分離室への流れを選択的に防止する弁手段を更に含む、請求項12記載のカートリッジ。

14. 前記の混合物分離室が

前記受容室からの前記混合物の流出を調節する弁、

手段中の出口を含む、請求項2記載のカートリッジ。

6. 前記流れ指示室が前記室中の重力的に高い位置でベントを更に含む、請求項2記載のカートリッジ。

7. 前記廃棄室が

(1) 前記ハウジング中の内部ベント式室を含む廃棄室、及び

(2) 毛管力及び重力により、試料及び希釈剤を前記の流れ指示室から前記廃棄室へ送出するための廃棄流れ手段

を含む、請求項1記載のカートリッジ。

8. 前記廃棄手段がウィッキング要素を含む、請求項1記載のカートリッジ。

9. 前記の試料受容手段が前記ハウジングの表面上の外部室であり、前記の希釈剤受容手段が

(1) 前記ハウジングの表面上の外部室または(2) 前記ハウジング中のベント式内部室であり、且つ前記の希釈剤受容手段が試料受容手段より低い高さに配置される、請求項1記載のカートリッジ。

前記ハウジング中の内部室を含む、混合物流れ指示室、

混合物を前記弁から前記の混合物流れ指示室に送出するための混合物流れ手段。

第二希釈剤を受容するための第二希釈剤受容手段、

前記の第二希釈剤を前記の第二希釈剤受容手段から前記の流れ指示室に送出するための第二希釈剤流れ手段、

第三容積を有する前記ハウジング中のベント式内部室を含む混合物受容室、

前記第二容積または前記第三容積よりも小さい第四容積を有する前記ハウジング中の内部室を含む、混合物測定室であって、前記混合物測定室が前記の混合物流れ指示室を前記混合物受容室に連結し、前記混合物測定室が単に毛管力及び重力により混合物及び第二希釈剤を前記の混合物流れ指示室から前記混合物受容室に送出し得る、前記の混合物測定室、

前記混合物測定室と前記混合物受容室との交差

点に配置された第二流れ停止分岐点であって、前記第二流れ停止分岐点が、第二希釈剤の不在下で前記第二流れ停止分岐点中を流れることから混合物を防止するが、前記第二希釈剤受容手段が第二希釈剤を受容し、第二希釈剤が前記の混合物流れ指示室に入る時に、前記の流れ停止分岐点中の流れを可能にするため、前記の第二流れ停止分岐点に於ける前記混合物と壁手段との接触により生じる十分な背圧を与えるように、前記混合物の表面張力特性に適合する、前記の第2流れ停止分岐点、及び

混合物が前記の混合物流れ指示室に入り、前記混合物が前記混合物測定室を満した後に、前記の第二流れ指示室を空にするための混合物廃棄手段を含んでなり、

これにより、混合物が前記混合物測定室を満した後に、前記第二希釈剤受容手段に添加された第二希釈剤が、前記の混合物流れ指示室中を流れ、混合物を前記混合物測定室から前記混合物受容室に追い出し、それにより、混合物対前記混合物受

希釈剤を受容する時に前記の流れ停止分岐点中の流れを可能にするために、前記の流れ停止分岐点に於ける前記試料と前記ハウジング中の壁手段との接触により生じる十分な背圧を与えるように、試料の表面張力特性に適合した、前記の流れ停止分岐点、前記測定室から試料及び希釈剤の混合物を受容するための受容室、並びに試料及び希釈剤を前記試料測定室から前記受容室に送出するための手段を含んでなる、液体試料を液体希釈剤で自動的に希釈するための希釈及び混合用カートリッジに於いて、

前記ハウジング中の内部室を含む流れ指示室であって、試料を前記試料測定室に送出するための前記手段及び希釈剤を前記試料測定室に送出するための前記手段の両方が前記の流れ指示室に入り、前記の流れ指示室中の出口が前記試料測定室に通じる、前記の流れ指示室、及び

試料が前記の流れ指示室に入り、前記試料が前記測定室を満した後に、前記の流れ指示室を空にするための廃棄手段であって、前記廃棄手段が

容室に送出すべき第二希釈剤の一定の比を生じる、請求項12記載のカートリッジ。

15. 前記弁が前記の混合物流れ手段をふさぐことができる弾性封鎖部材を含む、請求項13記載のカートリッジ。

16. 前記封鎖部材がバイアスされて、前記封鎖部材上に外部からかけられる応力の不在下で前記の混合物流れ手段中の流れを可能にする、請求項15記載のカートリッジ。

17. 前記弁は、外力が前記封鎖部材にかけられて前記封鎖部材への移動を与え得る、弾性シールでシールされた入口を更に含む、請求項15記載のカートリッジ。

18. ハウジング中に、試料受容場所、希釈剤受容場所、試料測定室、試料及び希釈剤を夫々前記の試料受容場所及び前記の希釈剤受容場所から前記試料測定室に送出するための手段、前記の試料測定室を終端する流れ停止分岐点であって、希釈剤の不在下で前記の流れ停止分岐点中を流れることから試料を防止するが、前記希釈剤受容手段が

前記の流れ指示手段中に配置され、毛管力及び重力により運転する、前記廃棄手段を含むことを特徴とする、前記カートリッジ。

19. 試料受容場所、希釈剤受容場所、試料測定室、試料及び希釈剤を夫々前記の試料受容場所及び前記の希釈剤受容場所から前記試料測定室に送出するための手段、前記の試料測定室を終端する流れ停止分岐点であって、希釈剤の不在下で前記の流れ停止分岐点中を流れることから試料を防止するが、前記希釈剤受容手段が希釈剤を受容する時に前記の流れ停止分岐点中の流れを可能にするために、前記の流れ停止分岐点に於ける前記試料と前記ハウジング中の壁手段との接触により生じる十分な背圧を与えるように、試料の表面張力特性に適合した、前記の流れ停止分岐点、前記測定室から試料及び希釈剤の混合物を受容するための受容室、並びに試料及び希釈剤を前記試料測定室から前記受容室に送出するための手段を含んでなる、液体試料を液体希釈剤で自動的に希釈するための希釈及び混合用カートリッジに於いて、

前記希釈剤受容手段を前記試料受容手段より重力的に下に配置し、且つ静水圧が希釈剤の不在下で前記試料受容手段と前記の流れ停止分岐点との管で発生することを防止するための手段を備えることを特徴とする、前記カートリッジ。

20. 静水圧を防止するための前記手段が、前記試料受容手段と前記の流れ停止分岐点との間に配置されたペント式のノンキャピラリィ室である、請求項19記載のカートリッジ。

21. 液体試料を液体希釈剤で希釈する方法であって、

未測定容積の前記試料及び測定容積または未測定容積の前記希釈剤を液体流れ指示室に連続的に供給することを含み、

(1) 前記の流れ指示室に入る前記試料の第一部分は、前記試料が、流れ停止分岐点に達する時に終了する前記測定室中の第一容積の試料流を有する測定室に迂回され、(前記の流れ停止分岐点は、試料が前記の流れ停止分岐点中を流れることから防止するため、前記の流れ停止分岐点に於ける前

二希釈剤が前記混合物分離室中の前記混合物の一部を前記希釈剤の一部と共に前記第二受容室に追い出し、これにより、一定の比の前記混合物及び前記希釈剤が毛管力及び重力により前記第二受容室に送出される、請求項23記載の方法。

25. 請求項1記載のカートリッジ、並びに前記カートリッジの受容室中の反応を検出するための手段、及び

前記検出手段との記録に於いて前記カートリッジを保持するための記録手段を含むモニターを含んでなる、試料希釈及び混合系。

26. 前記検出手段が光源及び前記受容室を通過する光を検出するために配置された光検出器を含む、請求項25記載の系。

27. 前記の流れ指示室が、

前記の流れ指示室中の重力式に低い位置にある、前記測定室及び前記廃棄手段のための出口、及び前記出口及び前記廃棄手段より重力的に上方に、前記試料及び希釈剤の流れ手段のための入口を含

記試料と前記ハウジングの壁手段との接触により生じる充分な背圧を与えるように、前記試料の表面張力特性に適合する)、前記試料の残部が前記の流れ指示室により廃棄室に迂回され、且つ

(2) 前記の流れ指示室に入る前記希釈剤の第一部分が前記測定室に迂回され、前記希釈剤からの静水圧が前記測定室中の前記試料を前記希釈剤の前記第一部分と共に受容室に追い出し、これにより、試料対策希釈剤の一定の比が前記受容室に送出される

ことを特徴とする、前記の希釈方法。

22. 前記受容室から静水圧的に連結された混合物分離室への前記混合物の通過を選択的に調節する第一弁手段を開放する工程を更に含み、前記第一混合物の静水圧的に決定された部分が前記混合物分離室に入る、請求項21記載の方法。

23. 前記装置が、前記混合物分離室に対し、液体を受容する関係の第二受容室を更に含む、請求項22記載の方法。

24. 第二希釈剤が前記装置に添加され、前記第

二、請求項26記載の系。

28. 前記モニターは、前記カートリッジが前記の流れ指示室に於ける液体の存在を確かめるための前記記録手段中に存在する時に、前記の流れ指示室に隣接する系調節手段を更に含む、請求項27記載の系。

29. 前記の系調節手段は、光源及び前記カートリッジが前記記録手段中に存在する時に前記カートリッジの反対側に配置された検出器を含み、前記光源により放出された光が光通路位置にある前記の流れ指示室中を通過し、前記検出器により検出される、請求項28記載の系。

30. 前記の光通路が前記測定室出口と前記廃棄手段との間に配置される、請求項29記載の系。

31. 前記の光通路が前記の流れ指示室の底面と交差するように配置される、請求項30記載の系。

32. 請求項14記載のカートリッジ、並びに前記カートリッジの混合物受容室中の反応を検出するための手段、及び前記検出手段との記録に於いて前記カートリッ

ジを保持するための記録手段

を含むモニター

を含んでなる試料希釈及び混合系。

33. 前記モニターは、前記カートリッジが前記第二流れ指示室に於ける液体の存在を確かめるための前記記録手段中に存在する時に、前記の混合物流れ指示室に隣接する第二系調節手段を含む、請求項32記載の系。

34. 前記の第二系調節手段は、光源及び前記カートリッジが前記記録手段中に存在する時に前記カートリッジの反対側に配置された検出器を含み、前記光源により放出された光が、光通路位置にある前記の第二流れ指示室中を通過し、前記検出器により検出される、請求項33記載の系。

35. 前記の光通路が、前記混合物測定室出口と前記廃棄手段との間に配置される、請求項34記載の系。

36. 前記光通路が前記第二流れ指示室の底面を交差するように配置される、請求項35記載の系。

37. 前記モニターは、前記カートリッジが前記

含む希釈剤室を含み、前記希釈剤室が可撓性シール部材でシールされた入口を含む、請求項25記載の系。

43. 前記モニターが、プログラミングされた希釈剤調節手段を含み、前記容器が前記希釈剤調節手段の調節の下に破壊される、請求項42記載の系。

44. 前記希釈剤調節手段が破壊ピンを含み、前記ピンが、前記可撓性シール部材を破壊しないで、前記のプログラミングされた希釈剤調節手段の調節の下に前記入口を通過して前記希釈剤室中に移動し得る、請求項42記載の系。

3. 発明の詳細な説明

〔発明の産業上の利用分野〕

本発明は、液体を希釈し混合するため、特に少量の液体の自動的な測定及び希釈のために使用される方法及び装置に関する。

〔従来の技術及び発明が解決しようとする課題〕

最近、未熟な使用者により行なわれることを目的とした臨床分析の分野に於いて、著しい進歩が

混合物測定室中の液体の存在を確かめるための前記記録手段中に存在する時に、前記混合物測定室に隣接する第三系調節手段を含む、請求項32記載の系。

38. 前記第三系調節手段が、光源及び前記カートリッジが前記記録手段中に存在する時に前記カートリッジの反対側に配置された検出器を含み、前記光源により放出された光が光通路位置にある前記混合物測定室中を通過し、前記検出器により検出される、請求項37記載の系。

39. 前記の光通路が前記の第二流れ停止分岐点に隣接して配置される、請求項38記載の系。

40. 前記モニターは、前記カートリッジが前記モニター中に挿入される時に、前記カートリッジからの信号を検出することにより前記弁手段を運転するプログラムを選択する、請求項32記載の系。

41. 前記信号がバーコードである、請求項40記載の系。

42. 前記カートリッジ中の前記希釈剤受容手段が、破壊可能な容器中に密閉された前記希釈剤を

見られた。糖尿病患者の如き、未熟な使用者が尿中のグルコースの如き試料中の分析対象の存在及び／または量を測定することを可能にする多くの試みが開発されていた。このような分析を行なう装置は、一般に、それらが殆ど訓練を必要とせず、しかも実質的に使用中の過失防止である点で、“使用者向き (user friendly)” であることを目的とする。これらの装置の代表的なものは、云々ゆる“ディップースティックス”である。これらの装置は、その上に層形成された試薬含有マトリックスを有するプラスチックストリップである。試料がストリップに適用され、分析対象の存在または不在が発色反応により指示される。

このような装置は生物中の多数の物質の定性測定に有益なことがわかったが、全ての分析が必ずしもこの様に行ない得るとは限らない。例えば、幾つかの技術は、少量の試料の希釈及び／または混合を必要とする。液体の極少量（例えば、 μ l の量）の測定及びその希釈は、典型的にはかなりの訓練または希釈を行なうための高価な装置の使用を必

要とする。これらの代替案のいずれもが、便利でなく、または容易に行なわれない。

少量の液体試料の測定及び希釈は、幾つかの自動分析で容易に行なわれる。しかしながら、これらは、それらの大きさ及び費用のために、家庭用または医師のオフィス用には不適である。例えば、液体試料が、測定装置として作用するキャピラリー管の形態である導管中に吸引される多くの装置が利用可能である。しかしながら、この計量装置は、試料及び希釈剤の移動に必要とされる、ピストン及び多数の他の移動部品、例えば真空ポンプを含む大きい装置の部分である。このような移動部品が液体密封シールを保持するために製造される精密さは、その装置のコストを著しく増加する。

大きな自動分析装置の代替品として、公知のエッペンドルフ (Eppendorf、商標) ビベットの如き、小さい手動式マイクロビベットが、考案された。これらのビベットは、試料または希釈剤を小さい使い捨てチップ中に吸収するための精密なピストンを利用する。しかしながら、ビベットの使用に

技能が必要とされ、幾つかの正確な手動操作が、試料及び希釈剤をうまく測定するために行なわれる必要がある。また、得られる少容量の溶液を混合するのに、技能が必要とされる。

家庭用に開発されたその他の技術は、液体試料を測定するためのキャピラリー管を使用する。ついで、全キャピラリー管は、測定量の希釈剤を保持する大きな容器または測定量の希釈剤が添加される大きな容器に入れられる。しかしながら、このような装置は、キャピラリー管が容易にこわれるため、及びキャピラリーの外側の汚染が容量誤差を生じるため、未熟な使用者の技量では一般に不満足である。

それ故、少量の試料を測定し、希釈し、混合し、分析するための簡単で正確な方法及び装置に対する要望がある。

〔関連文献〕

西独公告特許出願3328964C 2号 (1985年2月14日公告) は、測定装置として作用するキャピラリ

ー管であって、サンプリングされる液体中に浸漬し得るか、あるいは試料がポンプまたは吸引により希釈剤と共に分析装置に移される位置に移動し得るキャピラリー管を使用して液体の自動的な不連続のサンプリングのための装置を記載している。米国特許第 4,454,235号は、免疫測定に於ける液体移動のためのキャピラリー管ホルダーを記載している。米国特許第 4,233,029号は、キャピラリー流量の調節のための手段を備えないで、液体のキャピラリー流を与えるのに有効な距離で隔置された対向面により形成される液体輸送装置を記載している。米国特許第 4,618,476号及び同第

4,233,029号は、速度及びメニスカスの調節手段を有する同様のキャピラリー輸送装置を記載している。米国特許第 4,426,451号は、二つの帯域間の流れを停止するための手段を含む、別の同様のキャピラリー輸送装置を記載しており、その流れは外部発生圧力の適用により再開される。米国特許第 3,811,326号、同第 3,992,150号、同第 4,537,747号及び同第 4,596,780号は、種々の方

法及び装置を記載しており、ここでは、キャピラリー管が所定容量の試験溶液を採取するのに使用され、ついで充填されたキャピラリーがキューベットまたは試薬もしくは希釈剤として使用される液体のその他の容器中に置かれる。米国特許第 3,799,742号は、親水性から疎水性に至る表面特性の変化が少量の試料の流れを停止するのに使用され、これにより存在する試料を計量する、装置を記載している。米国特許出願番号第 117,791号 (1987年11月5日出願)、及び米国特許出願番号第 090,026号 (1987年8月27日出願) (これらの二つの出願は本件出願人に譲渡される) は、幾つかの希釈及び混合用カートリッジを記載している。

〔課題を解決するための手段〕

本発明は、装置の種々の部品間で液体を移動するための外部発生応力 (重力を除く) の使用を必要とせず、試料の再現可能な希釈を与える、改良された密封式希釈装置を提供する。その装置は単一希釈または連続希釈、即ち第一希釈剤による試

料の希釈、続いて第一希釈剤、第二希釈剤または更に別の希釈剤による混合物の希釈を与えることができる。使い捨てカートリッジの形態で調製される場合には、カートリッジハウジングは、液体試料を受容するための試料受容手段、ハウジング中の内部室を含む流れ指示室、試料を受容手段から流れ指示室に送出するための試料流れ手段、

(液体)希釈剤を受容するための希釈剤受容手段、希釈剤を希釈剤受容手段から流れ指示室に送出するための希釈剤流れ手段、第一容積を有するハウジング中にベント式内部室を含む、受容室、第一容積よりも小さい第二容積を有するハウジング中の内部室を含む、測定室であって、測定室が流れ指示室を受容室に連結し、且つ単に毛管力及び重力により試料及び希釈剤を流れ指示室から受容室に送出し得る、測定室、測定室及び受容室の交差点に配置された流れ停止分岐点であって、流れ停止分岐点が、希釈剤の不在下で流れ停止分岐点中を流れることから試料を防止するが、希釈剤受容手段が希釈剤を受容し希釈剤が流れ指示室に入る

場合に流れ停止分岐点中の流れを可能にするために、流れ停止分岐点に於ける試料とハウジングの壁手段との接触から生じる充分な背圧を与えるように、試料の表面張力特定に適合する、前記の流れ停止分岐点、及び試料が流れ指示室に入り、試料が測定室を満たした後に、流れ指示室を空にする廃棄手段であって、廃棄手段が毛管力及び重力により運転する、廃棄手段を含み、これにより、試料が試料受容手段に添加された後に希釈剤受容手段に添加された希釈剤は、流れ調節部材中を流れ、試料を測定室から受容室に追い出し、それにより、試料対受容室に送出すべき希釈剤の一定の比を生じる。

幾つかの実施態様に於いて、初期混合物の第二希釈は、混合室から静水圧的に連結された混合物分離室への液体の通過を調節するための弁を使用することにより与えられる。好ましい実施態様に於いて、混合物分離室は、上記の第一系列の室及び流れ手段と同様であるが、その他の配置がまた可能である。

従来の希釈及び混合用カートリッジに関連する幾つかの小さな問題を避ける幾つかの特に有益な実施態様が、記載される。

本発明は、少量の試料が容易に測定され希釈し得る、装置及び方法を提供する。装置は小型であり、使用に便利であり、しかも流体の移動のための移動部品を必要とせず、重力及び毛管作用が試料の測定工程及び希釈工程に必要とされる全ての液体推進力を与えるのに充分である。本発明の装置は、米国特許出願第 117,791 号 (1987 年 11 月 5 日出願)、及び米国特許出願第 090,026 号 (1987 年 8 月 27 日出願) に記載された、希釈及び混合用カートリッジに似ている。しかしながら、本発明の装置は、従来提供された希釈及び混合用装置に対して幾つかの改良、特に操作の容易なこと及び安全を与える。本発明の特別の改良の中に、過剰の試料を廃棄場所に向けつつ、装置中の適当な場所で測定室への所望容量の試料 (または希釈試料) の流れを与える流れ指示室、希釈剤適用場所が試料適用場所より下の垂直高さに位置されることを

可能にする用意、及びカートリッジが装置の正確な操作を確かめるために挿入されるモニター中に備えられた種々の調節装置がある。

米国特許出願第 090,026 号及び同第 117,791 号と同様に、本発明のカートリッジは、試料適用場所、希釈剤適用場所、測定室、混合 (受容) 室、部品間の流体の流れを与えるための種々の溝、及び、連続希釈装置の場合には、混合物の分離、測定室、及び混合室から混合物の分離、測定室への液体の通過を調節するための少なくとも一つの弁を含む。カートリッジのこれらの部品の全ては、前記の特許出願に記載されており、これらの特許出願は所望により更に詳細に参照し得る。

本発明の装置の重要な特徴の一つは、試料及び希釈剤の両方を受容し、試料の一部を測定室に向けると共に、試料の残部を廃棄室に直接送る、流れ指示室、即ちノンキヤピラリー内部室である。希釈剤が流れ指示室に達する時、測定室中に含まれた試料が受容室に追い出され、ついで受容室が所望の比の試料及び希釈剤で満たされる。また、

流れ指示室は、希釈装置の適当な操作の監視を従来可能でない程度に可能にする。

本発明の装置は、米国特許出願第 090,026 号に記載された無弁希釈装置の場合と同様に、単一の希釈を与え得る。連続希釈は、最初に得られた混合物の、混合物分離、測定室への通過を調節するための弁を用いて、与えることができる。この混合物分離室は、米国特許出願第 117,791 号に記載された形態のいずれかをとり得る。しかしながら、本明細書に記載される好ましい実施態様に於いて、混合物分離室は、上記の初期希釈進路と実質的に同じ室及び通路を含む。これらの部品の全ては、以下に更に詳しく記載される。装置の種々の部品の以下の詳細な説明は、試料が装置に適用され希釈される際の作用の過程に従って構成される。

試料は、液体であり、生理液体、例えば血液、唾液、接眼レンズ液体、脳脊髄液、膿、汗、滲出液、尿、乳、等の如き、如何なる源から誘導されてもよい。液体試料は、血液から血清または血漿の調製あるいは液体中の固体の溶解もしくは懸濁

もよい。試料適用場所は、例えば血漿から赤血球を分離するためのフィルターを含んでもよく（米国特許第 4,753,776 号参照のこと）、あるいは試料が本希釈装置に入る前に試料を取扱う或種のその他の装置と本発明の装置との間に連結を与えてもよい。例えば、適用場所は、通常のキャピラリーが適合する穴であってもよい。

試料適用場所がキャピラリー管の挿入用の穴である場合、キャピラリー管は、キャピラリーを完全に満たすことにより、あるいはキャピラリーを特別の印まで満たすことにより、試料を移すための便利な手段として作用し得るか、あるいは測定室として作用し得る。このような実施態様の試料適用場所は、移動の地点として作用する。

その他の場合、試料適用場所は、試料が挿入される、装置の上面の穴の如き、外部室である。このような表面の穴は、それらを、カートリッジを形成するハウジングの内部に配置される室と区別するために、本明細書中で外部室と称される。適用場所は、適用場所がオーバーフローまで満たさ

の如き、前処理にかけられてもよい。本発明の装置への適用前の試料の処理の例は、濃縮、濾過、蒸留、透析、天然成分の失活、クロマトグラフィー、及び試薬の添加を含む。生理液の他に、その他の液体試料が使用し得る。その他の液体試料の例は、プロセス流、水、プラント液、化学反応媒体、生物増殖培地、等を含む。殆どの場合、液体は水性であるが、その他の液体が使用し得る。水性媒体は付加的な混和性液体、特に酸素化有機溶媒、例えば低級アルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、等を含んでもよい。溶媒は、水性溶液中に存在する高い表面張力を保つために、通常約 40% 未満、更に通常約 20 容量% 未満で存在する。しかしながら、本発明の装置は、異なる表面張力を示す液体による使用に関して、以下に記載されるように改良し得る。

試料適用場所（また、試料受容場所とも称される）は、一般に装置の表面上のキャピティであり、あるいは単に、装置の内部に通じる開口部（必要によりリングまたは管により囲まれる）であって

れ、過剰の試料が排液ますにオーバーフローし得るように、排液ますにより囲まれた上げリップを備えてもよい。大過剰の試料または誤まった場所に不注意に適用された試料を排出するための手段が、上記の米国特許出願第 090,026 号及び同第 117,791 号に記載されている。

試料が試料適用場所に適用される時、液体試料は、通常外力（未補助の重力を除く）の適用なしに液体通路を通して、装置を形成するハウジング中の内部室を含む流れ指示室に流れる。外力、例えば圧縮空気からの外力は、試料を流れ指示室に移動させるのに使用し得るが、必要とされないし、実際に好ましくない。流れ指示室は、流れ指示室に最初に入る試料の一部を試料測定室に迂回する作用をし、この試料測定室は所定の容積を有し、希釈のために試料の一部を測定し保持するように作動する。流れ指示室に入る試料の残部は、流れ指示室により、廃棄室または試料測定室を満たす量より過剰の試料を捨てる或種のその他の手段に通じる出口へと自動的に迂回される。

流れ指示室は、実質的に、試料及び希釈剤の入口及び出口を有する、装置中の小型の、ノンキャピラリーの内部室である。“ノンキャピラリー”という用語は、室中の液体の流れが重力の補助を必要とすることを意味する。好ましい実施態様に於いて、一つの出口は測定室を流れ指示室に連結する開口部である。別の出口は、廃棄室との流れ連結を与える。試料及び希釈剤の入口は、一般には、試料適用場所及び希釈剤適用場所に通じるキャピラリー通路への連結である。これらの出口は、流れ指示室中の重力的に低い位置に配置され、入口は出口の上方に配置され、その結果、液体は重力の影響下に入口から出口へと流れる。

これらの入口及び出口は、測定室が利用可能な試料で満たされることを確実にするように配置される。このような充填は、試料が廃棄室への出口に達する前に試料が測定室への入口に達するように試料入口を配置することにより行ない得る。例えば、試料流の入口を、測定室出口の上方で、しかも廃棄流出口よりも測定室の出口の近くに配置

することにより、流れ指示室に最初に入る試料は、測定室に向けることができる。測定室が上記のように満たされると、過剰の試料は測定室入口を通り過ぎて廃棄室入口に流れる。流れ指示室及び廃棄室（または廃棄試料を除去するためのその他の用意）の適当な形状寸法を与えることにより、全ての過剰の試料は流れ指示室から排出され、その結果、希釈剤が、その後、流れ指示室に入る時に、測定室中の試料のみが、以下に記載されるように、受容室へと追い出される。

流れ指示室に入る希釈剤は、この室中に残存する試料と混合し、受容室と廃棄室との間に、予め定めことを分割されるので、流れ指示手段中に残される試料の量をできるだけ多く減少することが望ましい。流れ指示室中に残された試料の量は、使用される試験の正確度により許容される最大値より少ない。例えば、試験が10%までの誤差である場合、流れ指示室に残される試料の容量は、試料測定室中に捕獲される試料の容量の10%未満である。好ましくは、この量は測定される試料容量

の5%未満、更に好ましくは2%未満、更に好ましくは1%未満である。

幾つかの異なる形状寸法が、所望の結果を得るために、与えることができる。例えば、流れ指示室は、水平表面及び一つの軸（軸は直角に交差する壁により形成される）の方向に下方に傾斜する床を有する側面を与えるように、実質的に切頭立方体またはくさびの形状であり得る。これは、実質的に、第1図の装置に示された第一調節室の形状であり、これは以下に更に詳しく説明される。試料測定室出口及び廃棄出口は、室の二つの底隅部に配置され、これらは等しい高さ（重力場に於いて）に配置される。試料は、試料測定室の直接上方の隅部で廃棄室に入り、希釈剤は、試料が入る上面の隅部に対して対角線上の反対の隅部に近い室に入る。

また、流れ指示室は、実質的に上記のような切頭立方体であってもよいが、“立方体”の一つの隅部で単一の低い位置を与えるために二つの軸に沿って（即ち、対角線上に）下方に傾斜する床を

有する。これは、実質的に、第1図の装置の第二流れ指示室の形状である。上記の第一の型の室に於いて、試料測定出口及び廃棄出口は隔置される。この第二の実施態様に於いて、それらは室中の単一の低い位置で一緒に近くに配置される。しかしながら、両方の場合に於いて、廃棄出口は、希釈剤が室に達する前に、室に入る希釈すべき試料の全てが室から除去されることを確保するために、室中の重力的に低い位置に配置される。二つの室出口は、試料が実質的に同時にそれらに達するように、一緒に近くに配置される場合、これら出口の大きさは、試料が減少される前に、試料が測定室を満たすことを確保するように調節し得る。

また、その他の形状寸法が可能である。例えば、試料が廃棄出口により減少される前に、充分な試料が測定室に達することを確保するために、これらの出口が適当な大きさにされる場合、試料を、試料測定出口に達する前に、廃棄出口に到達させることが可能である。同様に、全ての過剰の試料が流れ指示室から排出されることを確保するため

にその他の手段が備えられる場合、廃棄物は室中の絶対最低重力位置にある必要はない。例えば、試料の表面張力から生じるエッジ効果が、室中の低い位置から若干高い出口へと室の端部に沿って過剰の試料を取り出すのに使用し得る。また、正しい場所に直接流すため、流れ指示室中に、流れそらせ板、通常、突起または溝を使用することが可能である。

廃棄出口の最初の部分をキャピラリー寸法のものにして、流れ指示室から過剰の試料を取り出すことが好ましい。また、多孔性材料を使用して流れ指示室から過剰の試料を“ウィックする(wick)”ことが可能である。これは、また多孔性材料の微細孔中の表面効果により生じる毛管作用であるからである。多孔性材料の例は、綿、紙、セルロース繊維、ガラス繊維パッド、及び多孔セラミックを含む。多孔性材料は、流れ指示室中の適当な場合で過剰試料と接触し得るウィッキング要素、またはキャピラリーにより流れ指示室に連結された廃棄室中に存在するウィッキング要素の形態で

使用し得る。過剰の試料を、試料適用場所から廃棄室にウィッキングするための技術が、上記の米国特許出願第 117,791号に記載されており、過剰の試料を流れ指示室からウィッキングするために、本発明に使用するのに適し得る。当業者は室の形状寸法を調節でき、必要により、本明細書に示された案内を用いて、吸着剤（使用される場合）を与えて、試料による測定室の充填及び希釈剤が添加される前の過剰の試料の流れ指示室からの排出の所望の結果を得ることができる。

測定室は、キャピラリー溝またはキャピラリー室であってもよく、この場合、キャピラリー作用は、流れ指示室を経由して試料適用場所からの試料による測定室の充填を助け、または或る場合にはその充填に必要な全ての力を与える。キャピラリー溝及びキャピラリー室は、一般に、0.01～2.0 mm、更に一般に0.1～1.0 mmの範囲の、流路に対して垂直の少なくとも一つの寸法を有する。キャピラリー空間（如何なる型のものでもよい）は、流れを支持するのに必要とされる範囲の、流

れ方向に対して直角の少なくとも一つの寸法を有する。キャピラリー溝は、流れを支持するのに必要な範囲の、流れの方向に対して直角の両寸法を有する。キャピラリー室は、キャピラリー流を支持しない、流れに対して直角の寸法を有するが、必要な範囲（近くに隔置される二つの平面間の空間に近似する）の、流れに対して直角の第二寸法を有することによりキャピラリー流を与える。しかしながら、寸法でキャピラリーではない一層大きな測定室がまた可能である。試料測定場所は、未補助の流れが生じることを示すため、流れ支持室に対して“液体を受容する関係”にあると云われる。流れ停止分岐点の適当な操作が行なわれるためには、以下の流れ停止分岐点の説明から明らかのように、キャピラリー力及び重力のみにより満たされることが必須である。

測定室の形状寸法は、希釈剤が後の工程で装置に添加される場合に、測定室中の実質的に全ての試料が受容室に追い出されるようなものである。これを達成する一つの手段は、測定室中の希釈剤

の円滑な流れを与えることによる。両端で実質的に一定の断面を有する直線状の管または曲管が、こうして、この種の測定室の好ましい実施態様である。この種の測定室が、第1図の第一測定室(140)に見られる。この種の好ましい実施態様に於いて、希釈剤は流れの全断面積を横切る前部で測定室に入る。これは、希釈剤と試料との混合及び実質的に全ての試料を追いつかないで希釈剤が測定室中を通過すること（これは、少量の希釈剤の流れが測定室の広い断面積に入る場合に、起こることがある）を避けることを助ける。

しかしながら、第1図の第二測定室(240)に示されるように、断面が変化する測定室がまた可能である。事実、測定室の最初の部分を実際に小さくすることが望ましい。何となれば、これは、希釈剤が流れ指示室に最初に急に入る時に、測定室から失なわれることがある試料の量を減少することを助けるからである。0.5 mm未満、好ましくは0.2 mm未満の初期の直径が望ましい。試料測定室への入口が大きい場合、希釈剤が入る時に、試料

がその室中に追いやられる。ついで、希釈剤が流れ指示室を満たし続け、測定室及び廃棄室の両方に流れる際に、未測定量の試料が範囲室中に流れる。この問題は完全には解消できないが、試料測定室に小さい開口部を使用すると、試料の損失を許容し得る量に減少する。それ故、測定室の残部が大きい場合（例えばノンキャピラリー寸法である場合）であっても、小さい開口部が好ましい。

更に、殆どの測定室は、一定容積を有するように製造されるが、容積が、例えば使用前に室の容積を調節するのに使用される精密にフィットするプランジャーにより変化し得る室（測定室及びその他の型の室と内部区画室との両方）を設けることが、可能である。このような調節可能な室の内部体積は、通常、装置への試料の添加の前に、使用者により所望の値に設定される。

試料が測定室に流れる時、試料が流れ停止分岐点に達すると、流れが停止する。何となれば、それは、試料が自由に流れる液体流路の初期の部分と試料が通常、希釈方法の開始まで流れない液体

流路の後の部分との間の分岐点を示すからである。流れ停止分岐点は試料の流路の限界に存在するので、それは測定室の一端に見られる。この同じ場所は、通常、受容室の開始（すなわち、二つの室が直接連結される時）である。しかしながら、また流れ停止分岐点は、測定室を受容室と連結する液体流路中に存在し得る。

流れ停止は安定及び準安定の両方で起こり得ることが、認められるべきである。準安定の流れ停止は、流れ停止が顕微鏡的レベルで停止するが、数秒～数分の時間間隔の後に明らかな原因なくして再開し得るものである。容器壁の沿って、または製造法の欠陥から生じる顕微鏡的もしくは準顕微鏡的な溝を通して、液体の徐々のクリープは、流れが一旦停止されたとき、流れが再度始まる機構であると考えられる。更にまた、小さい検出し得ない振動（例えば、装置の近くで人の歩行または空調装置の如き近くの装置の始動及び停止により引き起こされることがある）が、準安定状態で流れを開始するのに充分なことがある。しかしな

がら、装置は、希釈剤の添加及び流れ停止分岐点に於ける流れの偶発的な開始に関して設計されるので、絶対安定性を必要としない。それ故、少なくとも10秒、好ましくは少なくとも1分、更に好ましくは少なくとも5分、持続し得る、流れの停止が本発明の目的に充分である。

流れ停止分岐点は、それが移動部分をもたないので、従来の弁ではない。むしろ、この分岐点は、流れを停止するために、液体試料の表面張力からの背圧にたよる。この背圧は、幾つかの方法で発生し得る。例えば、流路の断面積が、液体と容器壁との間に接触がある領域中で増加する場合（例えば、小さな管が大きな室に入る場合、または溝の断面積が増加する場合）、背圧が発生される。流路の断面積の増加が、徐々にではなく急な場合、特に試料流路中で毛管現象の破壊がある場合に、一層大きな背圧及び一層ばらつきのない操作が得られる。室の徐々の拡大中の容器の欠陥は、他の棉よりも一面で液体を更に“クリープ”させることがあり、これにより、背圧の発生を避ける。ま

た、欠陥が存在する場合、液体が隅部付近でクリープすることがある。また、分岐点が水平でない場合、アンバランスな力が存在する。例えば、垂直な管が室の上部水平表面に入る場合に、水平分岐点が生じる。水平な管が容器の垂直壁に入る場合、垂直分岐点が存在し、流れ停止分岐点の底部の圧力は、液体の異なる高さにより発生される静水圧により、分岐点の上部の圧力よりも大きい。それにもかかわらず、非水平の流れ停止分岐点は、液体が大きな領域に入る際に液体を含む一層小さな溝の直径を減少し、これにより、分岐点の上部と下部との間の圧力差を減少することにより形成できる。

多くの場合、小さい直径の測定管（すなわち、測定室）が一層大きな受容室に入る時に、分岐点が形成される。小さな測定室は、直角または直角以外の角度で一層大きな受容室に入ることができ。後の場合に、小さい管の内壁と室の表面との角度は、分岐点の周囲の異なる場所で異なる。

本明細書中に参考として含まれる米国特許第

4,426,451号は、幾つかの流れ停止分岐点を記載しており、それらは、或る帯域から別の帯域にキャピラリー流がある装置に使用するための“メニスカス調節手段”と称される。その特許に記載された流れ停止分岐点は、本発明の装置に使用し得る。しかしながら、その特許は、第二帯域がキャピラリー帯域でない場合に、流れを停止することに関するものではない。キャピラリー室の壁部が次第に狭くしなければならず、流れ停止を与えるためには次第に拡大しなければならないことを示す、その特許の特別の教示とは対照的に、第二室（ここでは、受容室）がキャピラリー空間ではない場合に、急激な拡大は本発明の実施に更に有効であることがわかった。欠陥は分子レベルで存在することが認められるが、分岐点は顕微鏡的観点から出来るだけシャープであり、流れ停止分岐点が見られる受容室表面の壁部を形成する平面と、測定室の壁部を形成する平面（これは曲げられていてもよい）との交差により形成された理想の分岐点に出来るだけ近づくことが好ましい。差圧を避け

るために水平な分岐点を維持すること、分岐点の面積を減少すること、親水性を減少するようにキャピラリーの表面を変化すること（水溶液に関して）、平滑な表面を与えること（粗面は表面によって液体のクリープを促進する）、及び断面積に急激な変化を与えること（好ましくは、約90°以下の交差表面間の角度を与えること）は全て、或る室から別の室への液体を防止するように作用する。

一般に、小さい（キャピラリーサイズ）分岐点に関して、背圧はメニスカスより専有される曲率の最小半径により調節される。例えば、円形断面を有するキャピラリー管が一層大きな空間中に入り、その結果、液体が静水圧下でその空間中にふくれ出る場合、メニスカスはほぼ球形であり、圧力（ ΔP ）は、ヤング-ラプラス式により示される。 $\Delta P = 2r/R$ （式中、 r は試料液体の表面張力であり、 R は曲率半径である）。ミラー（Miller）及びネオギ（Neogi）著、“Interfacial Phenomena: [Equilibrium and Dynamic Effects]”、

マーセル・デッカー・インコーポレーション（Marcel Dekker, Inc.）、ニューヨーク、1985年、並びにデービス（Davies）及びリーディール（Rideal）著“Interfacial Phenomena”、第2編、アカデミック・プレス（Academic Press）、ニューヨーク、1963年）を参照のこと。液体が0°より大きい角度で表面に接触する場合、この背圧は幾何学的条件により減少される。半径 R は、静水圧が増大するにつれて変化し（小さくなり）、その結果、背圧と静水圧が増大するにつれて変化し（小さくなり）、その結果、背圧と静水圧とが、つり合う。静水圧が増加すると、 R は装置の形状寸法及び接触角により決定される最小値（最大曲率）に達する。相当する背圧は、流れ停止分岐点により支持し得る最大静水圧を規定する。

また、液体が接触する表面が変化して液体と容器壁との間の接着を減少する場合（例えば、水性試料が親水性表面から疎水性表面に移動する場合）、背圧が発生される。本発明の装置の種々の内表面の表面特性は、一般に、種々の物理的処理及び／

または化学的処理により調節し得る。同様の装置の表面特性を調節することの説明に関して、共有の米国特許出願第 880,793号（1986年、7月1日出願）を参照のこと。例えば、プラスチック表面は、それらの親水性を増大するように処理し得る。装置全体または特別の部品が、処理し得る。また、装置の異なる部品が、異なるプラスチックからつくることができる。キャピラリー流に関して、90°未満の接触角が充分であり、10~85°が好ましく、30~60°が最も好ましい。水性試料に関して、これらの接触角を与えるためには、キャピラリー表面は親水性である（少なくとも測定可能な程度に）。非水性液体に関し、疎水性表面が適当である。容器壁の形状寸法と表面湿潤性との組合せを使用することにより、0 cmH₂O（断面積または表面接着に変化なし）~20 cmH₂Oの背圧範囲及びそれ以上が、液体として水を用いて容易に達成し得る。背圧が0である場合、当該位置は流れ停止分岐点ではない。流路（例えば、測定室から受容室に到る）中の特別な位置を経由する試料の流れを防止するの

に十分な背圧がある場合、流れ停止分岐点が生じる。

幾つかの希釈剤適用（希釈剤受容）場所が、上記の米国特許出願第 090,026号及び同第 117,791号に開示されている。これらの希釈剤適用場所のいずれもが、所望により本発明の装置に使用し得る。最も好ましい実施態様に於いて、希釈剤適用場所は、装置を形成するハウジング中の内部ベント式室である。希釈剤の破壊可能な容器が、その室中に配置される。ガラス容器が特に好ましいが、脆いプラスチックがまた使用し得る。入口は、外部で適用される圧力が、容器を破壊するのに使用し得るように、設けられる。通路は希釈剤室を流れ指示室に連結し、その結果、希釈剤が破壊された容器から流れ指示室へと流れることができる。希釈剤が流れ指示室を満たし、その結果、流れ停止分岐点に於ける静水圧が超過され、試料が希釈剤の一部と共に受容室に追い出される。過剰の希釈剤は廃棄室中に流れ、または希釈剤適用室及び／または流れ指示室中に留まる。

は、廃棄室の一部及び試料適用場所に戻って通じる通路と共に、満たされる。それ故、十分な静水圧が発生されて、流れ停止分岐点で背圧を圧倒し、試料及び希釈剤を受容室に追い出す。

希釈剤適用場所が試料適用場所の上方にある場合、希釈剤は、希釈剤及び試料の適用場所を連結する通路を通して試料適用場所に向かって流れる。流れが流れ停止分岐点で再開する時、この希釈剤及び通路中に閉じ込められた試料は、流れ指示室に逆流する。少なくともキャピラリー通路の場合には、若干の量の試料が試料適用場所を流れ指示室に連結する通路中に残留するようであるので、受容室に達する試料と希釈剤の所定の再現性の比を与えるようにカートリッジを設計することは若干難しい。希釈剤の実験的な測定、その後のカートリッジの新仕様の再製造及び再試験により、多くの反応に関して、満足な結果を得ることができる。しかしながら、上記の如く、一層低い適用場所を用いて逆流を避けることにより、カートリッジの設計が極めて簡単である。

第1図に示される装置に於いて、初期希釈剤室(175)が、試料適用場所の下の特に好ましい場所に配置される。希釈剤のこの低い位置は、試料適用場所を通る希釈剤の逆流を防止する。このような実施態様は、試料が試料適用場所に添加された時に利用可能であった静水圧より大きい静水圧を、希釈剤が放出される場合に、流れ停止分岐点で与えることができないようである。何となれば、試料適用場所は重力的に高いからである。しかしながら、必要とされる静水圧は、実際には、希釈剤により与えられ、流れ指示室のため、試料により与えられない。本明細書に記載された装置に於いて、試料の静止カラムは、試料が添加される場合に、試料適用場所と流れ停止分岐点との間に展開されない。流れ指示室、及び廃棄出口は、その試料を試料測定室中に含まれる試料に圧力を与えさせずに、試料を排出するための手段を与える。それ故、試料の有効な高さは、試料測定室の高さを決して越えない。しかしながら、希釈剤が試料よりもかなり多量に存在し、その結果、流れ指示室

気泡の閉じ込めを防止するため、円滑な液体流が与えられること以外には、受容（混合）室の形状寸法に関して、特に制限がない。受容室の下部に試料及び希釈剤の入口を設けること、及びベントに向かって下方に傾斜する受容室の上面を設けることの両方が、閉じ込められた泡を避けることを助ける。しかしながら、混合された希釈剤及び試料の出口（受容室中に存在する場合は、以下を参照のこと）が、試料及び希釈剤の入口から所定距離に配置されることを確保することが望ましい。出口及び入口が互いに近づきすぎて配置される場合、混合物が存在している間にその室に流れる希釈剤は、あまりに早く出口に達することがあり、混合物よりもむしろ希釈剤が第二測定室に達することを生じる。混合物出口を低い場所に配置し、希釈剤入口を試料及び希釈剤よりも軽い希釈剤（その逆の場合もある）に関して高い場所に配置することのような、その他の用意が、出口を通る混合物の円滑な流れを確保するために、なし得る。

装置の種々の室中に使用されるベントは、装置

から液体の流出を避けるため、流れ停止分岐点により終端される小さい穴であってもよく、あるいは液体の流出のないガス流出用に設計された更に複雑なベント（例えば、空気を通すことができるが、親水性液体を通すことができない微孔室の疎水性プラグ）であってもよい。また、流れ停止分岐点は、比較的多量の液体をベント式室からベントに入ることから防止するために、長いベントの初めの部分中に置くことができる。ベントまたは閉じ込められた空気の排出を可能にするその他の手段は、空気の閉じ込めが装置の種々の室及び／または溝の間の液体の通過を妨害する、装置中の夫々の場所に設けられる。

本発明の装置を使用して、この第一工程（または後の工程）で測定し希釈し得る試料の大きさに関して、理論的な上限はないが、その方法及び装置は少量の液体を測定し希釈するのに特に適する。それ故、試料測定室は、一般に $0.1\text{ }\mu\text{l} \sim 100\text{ }\mu\text{l}$ 、好ましくは $1\text{ }\mu\text{l} \sim 30\text{ }\mu\text{l}$ 、最も好ましくは $3\text{ }\mu\text{l} \sim 10\text{ }\mu\text{l}$ の容積を有する。希釈剤容量を制限し、かつ試

料対希釈剤の比を固定する作用がある受容室は、一般に $3\text{ }\mu\text{l} \sim 1000\text{ }\mu\text{l}$ 、好ましくは $10\text{ }\mu\text{l} \sim 300\text{ }\mu\text{l}$ 、最も好ましくは $30\text{ }\mu\text{l} \sim 100\text{ }\mu\text{l}$ の容積を有し、これにより $10^4 : 1 \sim 3 : 1$ 、好ましくは $10^3 : 1 \sim 10 : 1$ 、最も好ましくは $100 : 1 \sim 10 : 1$ の希釈比を与える。キャピラリー流が起こる溝は、通常、約 $0.01\text{ mm} \sim 2\text{ mm}$ 、更に通常約 $0.1\text{ mm} \sim 1\text{ mm}$ の範囲で隔置された対向する壁を有する。キャピラリー空間は、管形であってもよく（これは必ずしも円形断面を意味しないが、正方形またはその他の規則的な形状であってもよい）、あるいは平面とキャピラリー距離より更に隔置された側壁とにより形成された空間を表わし得る。少なくとも一つの平らな側面を有する管状室（例えば、正方形の断面積、 $1 : 2 \sim 1 : 4$ の比以下で長さの異なる隣接する辺を有する長方形、または半円形の室）は、溝が二つの隣接する表面（そのうち一つは平らである）を合わせることでにより形成される場合に、製造の容易なことのため好ましい。

範囲の上限及び下限を示す本明細書の記載は、

あらゆる組合せで利用し得る、一連の上限と一連の下限を個々に意味するものと解すべきであることが、認識されるべきである。例えば、代表的な上限と好ましい下限は、中間の好ましい範囲を規定するために、組合せて使用し得る。

上記の装置は、希釈剤による試料の単一の希釈を与える。上記の様に希釈を行なうあらゆる装置は、希釈がそのまま起きようと、あるいは装置中に起きる付加的な操作の一部として起きようとも、本発明の範囲内にあると考えられる。例えば、その他の操作は、混合物を与えるように、もとの試料に関して行なうことができる。その場合、この混合物が、後に希釈される“試料”となる。また、その他の操作が上記のようして生成された混合物に対して行なわれるための用意がなし得る。

特に、本発明者らは、混合室に静水圧的に連結された混合物の測定及び分離室並びに混合室から混合物分離室への液体の通過を調節する弁を用いて、連続の希釈及び混合の可能性を与えることを

意図する。第一希釈は、上記のように、上記の弁が閉じられて混合室からの液体の流出を防止する間に、行なわれる。第一混合物が生成された後、混合物の分離及び測定室への流れを調節する弁が開放され、液体が静水圧及び／または毛管引力の影響下で混合室から流れる。混合物が流入する混合物分離室の部分は、混合された試料及び希釈剤の合計容量よりも容量が小さい。この容量は、その室の形状寸法、混合室中の液体により利用可能な静水圧の量、及び存在する毛管力により決定される。上記の米国特許出願第 117,791号は、目的がもとの混合室中の第二希釈を行なうことであるか、または混合された試料及び希釈剤の分離部分を更に希釈及び／または分析のための別の場所に移すことであるかに応じて、混合物分離室に与え得る、種々の形状寸法を記載している。上記の単一希釈及び先願に記載された第二希釈を行なうあらゆる装置が、本発明の範囲内にある。

しかしながら、本発明の特に好ましい実施態様は、連続希釈が行なわれる装置に関するものであ

り、その両方が上記の単一希釈の発明の範囲内にある。このような実施態様に於いて、混合物分離室は、それらが最後に得られた試料ではなく、試料としての混合物に対して操作すること以外は、前記と同じ型の室及び通路を含む。

室及び／または溝の間の液体の通過を調節する、あらゆる型の弁が、本発明の装置に使用し得る。簡単な外力の適用及び開放により、開放位置と閉鎖位置との間で移動するように発動し得る簡単な弁が好ましい。

このような弁は、液体流路中または液体流路に隣接して存在する弾性封鎖部材を含む。例えば、弾性封鎖部材は、その封鎖部材がその通常的位置にある場合に、通路の狭い部分が弾性封鎖部材により封鎖されるように、合流通路または分岐通路中に存在してもよい。一般に流路の制限部分から離れ、しかも流路の広い部分に向う方向の力の適用は、流路の狭い壁から離れるように封鎖部材を移動することにより、弁を開放する。また、弾性封鎖部材を、液体の流れを遮断する場所に移動す

ることにより封鎖される、通常開放した弁を備えることができる。このような弁の特別の例が、以下に更に詳しく示される。

このような弁のその他の例は、液体流路を横断する溝と密にかみ合う滑りピンを含む。そのピンは、ピンが第一位置にある場合に、流路中の流れを妨げ得るセグメント、及びピンが第二位置にある場合に流路中の流れを可能にし得るセグメントを有する。このようなピンの例は、ピンの二つの対向する面の間に流路溝を有する長方形のピンを含み、その流路溝はブロックが閉鎖位置にある時に位置合わせされず、ブロック弁が開放される時に主流路と位置合わせされる。円形断面を有するピンは、ピンが適合する溝とぴったりとかみ合い、かつピンが閉鎖位置にある時に流路を妨げる、ピンの閉塞セグメントを与えることにより、使用し得る。一層小さな断面積（ダンベルのハンドル中に存在するような）は、ピン弁が開放位置にある場合に、ピンの一層小さな中央部分のまわりに円形流路を与える。

弾性部材は、ピンを閉鎖位置または開放位置のいずれかにバイアスするために、備え得る。その後、ピンに作用する力がピンを第二場所に滑らすことができ、その結果、ピン弁は別の位置にある。

好ましい実施態様に於いて、ピン上の外力の適用のための接近手段は、ピンがその二つの位置の間で移動し得るように与えられる。例えば、装置から外側に突出するピンの部分は、ピンの滑り軸に並行に作用する力がバイアス力の方角に対して作用することにより、ピンをその最初にバイアスされた位置から第二位置へと移動させ得るように、設けることができる。また、バイアス力に向かい合うピンの面から外部環境に通じる開口部を、備えることができる。圧縮空気または開口部に入る外部装置のフィンガーからの外圧の如き、外部から適用される力が、ピンをその開放位置と閉鎖位置との間で滑らせるのに使用し得る。弾性シールが、力をピンに適用することを可能にすると共に、開口部を通る液体の損失を防止するために、設けられてもよい。また、このようなシールは、上記

の弾性封鎖部材に設けられてもよい。

本発明のカートリッジの一体部分として使用し得る弁は、ここに特別に例示されたものに限定されない。むしろ、流路中の液体の流れを制限するように圧縮し得る、流路の可撓性壁（例えば、ラテックス）の如き、小さい流路中の液体の流れを調節し得る、あらゆる弁が使用し得る。更に、例えば、最初に閉鎖された弁が一旦開放され、その後、開放位置に保たれる場合には、可溶性バリアーが設けられてもよい。

また、外部の弁を備えることが可能である。例えば、キャピラリー流が生じる流路は、外部ペントを閉じることにより封鎖し得る。外部弁が閉じられる場合、液体はキャピラリー通路中の空気その他のガスのため、キャピラリー通路に入ることができない。ペントを開放すると、液体がキャピラリー通路に入る。ペントが閉じられ、液体がキャピラリー通路中に含まれる場合、分離された液体が、後に、その他の操作に使用し得る。

外部ペント制御からなる弁は、流れがキャピラ

リー通路中に生じる（その結果、閉じ込められた空気が液体の流れを調節するのに有効である）状況、及び漏出し得る自由液体が使用前のカートリッジ中に貯蔵されない状況で使用し得る。封入液体（例えば、ガラスアンプル中）が、外部ベント制御を用いる装置中に存在し得る。多くの場合、カートリッジが最終使用者に送られる場合、予備測定希釈剤（これは試薬を含んでもよい）を貯蔵することが望ましい。偶発の漏出を防止するため、内部機械弁または破壊可能なバリアーが、このような用途に好ましい。

簡単な、外部で適用される力により操作し得る弁を備えることにより、カートリッジが挿入される分析装置により弁が所定の方法で開閉される、カートリッジのような装置が提供し得る。この分析装置は、弁を開閉する手段を備えることの他に、カートリッジの種々の混合室及び／または測定室中で液体または分析対象の存在を検出するための種々の光センサー及び／またはその他の型のセンサーを含んでもよく、それ故、本明細書中でしば

しばモニターと称される。

本発明の装置は、特別な分析による使用のため設計でき、あるいは種々の弁が開閉される順序及び種々の希釈剤（これは試料中の分析対象の存在に応じて検出可能な信号（例えば、発色反応）の発生のための試薬を含んでもよい）の含量に応じて多重分析が行ない得る、装置として設計し、製造し得る。

試薬は、装置中の種々の場所で与えることができる。保温時間は、弁の手動操作により、あるいはカートリッジが挿入されるモニター中に機械的もしくは電氣的に貯蔵されたプログラムにより調節し得る。そのプログラムは、弁の開閉の順序及び時期を調節する。プログラミングされた装置は、ソレノイドまたは弁を開閉し、もしくは希釈剤を含む溶液を破壊するために力を加えるためのその他の手段を含む。キャピラリー通路中の流れがベントの開閉により制御される実施態様に於いて、ベントを閉じ得る可動式シールパッドは、カートリッジが挿入される外部プログラミングされた装

置の一部を形成する。

また、モニターは、カートリッジの液体通路中の種々の場所で液体の存在を検出するセンサーを備えること及びカートリッジの適当な操作中に発生される信号と、センサーにより与えられる信号とを比較することにより、カートリッジの正しい操作を検出し得る。カートリッジが未熟な使用者の手もとにある時（これはカートリッジの所望の最終用途である）、適当な操作の自動検出が望ましい。例えば、使用者が血滴の液滴（試料として）を試料適用場所に適用する必要がある場合、幾つかの問題が生じることがある。或種の患者は十分な容量の血液の液滴を得ることが困難である。例えば、カートリッジの適当な操作が25 μ lの血液を必要とし、20 μ lのみが試料適用場所に添加される場合、試料測定場所は完全には満たされない。その後、希釈剤が自動的に添加される場合（例えば、予備選択時間の後）、希釈は所望量よりも多く、不正確な結果が得られる。

本発明のカートリッジは、特に流れ指示室を備

えることにより、流路中に適当な場所を設けて、この潜在的な問題及びその他の潜在的な問題の適切な監視を可能にする。光源及び検出器は、カートリッジがモニター中で記録される場合に、それらが流れ指示室の反対側に配置されるように、モニター中に備えることができる。異なる場所で流れ指示室を通過する光を検出することにより、試料（及び希釈剤）の流れの異なる特徴が検出し得る。

例えば、流れ指示室に入る試料は、試料入口に近い場所で光を検出することにより検出し得る。これは、後の操作のタイミングの開始を可能にする。例えば、試料は、試料の適用以外に使用者側に操作を必要としないで、特定の時間にわたって、試料測定室中に配置された試薬と共に保温し得る。

試料測定室及び廃棄室に通じる二つの隔壁された出口を備えた流れ指示室を使用すること、試料が廃棄室入口に達する前に試料が試料測定室入口に達するように試料入口を配置すること、及び二つの出口の間にセンサー用の光路を配置すること

により、系操作の二つの異なる測定が単一センサーでもって行ない得る。試料は、廃棄出口に達する前に、測定室を満たすので、試料の検出は、測定室が満たされたことを示す。モニターに続いて、同じ場所は流れ指示室が完全に空になることの検出を可能にする。何となれば、試料は流れ指示室から流出し、廃棄室に流入するからである。その後、希釈は、試料が未だ流れ指示室中に存在する間に、希釈剤の偶発の添加（これは、特別の試料が希釈剤と共に受容室中に押しやられた際に低すぎる希釈をもたらす）を避けるように、適当に時期を定めることができる。閉塞された廃棄出口、または多すぎる試料の如き、流れ指示室中の試料に起こり得るその他の問題が、また検出し得る。

一連の図面が、本発明の幾つかの実施態様を説明するのに示される。図面に示された実施態様は、包括的であることを目的とするものではなく、特許請求の範囲内にある多数のその他の実施態様が、本発明の分野の当業者に明らかである。

第1図は、本発明の第一実施態様の正面平面図

連した装置の部分は、205～282の番号が付されている。二つの部分が第一希釈及び第二希釈に於いて同じ機能を果たす場合、識別番号の最後の二つのアラビア数字は同じである。ハウジングに関連した装置の部分は、100～106の番号が付されており、第1図に示されたカートリッジと交差するモニターの部分は、300以上の番号が付されている。装置は、その装置中の一連の2回の希釈による試料を追跡しつつ、示された番号を参照して説明される。

試料が、最初に試料適用場所110に添加される。試料は、流れ指示室130に向って通路130を下方に流れて、第1図に示されたその室の左上部分中の入口136で、その室に入る。通路120はキャピラリー寸法を有し、一方室130は、連続キャピラリー流を支持しないように、十分に大きい。試料は、重力により室130の左前端部を下方に流れ、測定室140への入口132に行き当たる。試料は、測定室140を下方に流れ続ける。この室140はキャピラリー寸法のものである。試料の先頭の端部

であり、図中、線A-A、B-B、C-C、及びD-Dは、第2図に示された断面図の場所を示す。第2図に示されるように、ハウジング100は三つの別個の部品、即ち中央基材102及び二つのカバープレート104及び106から製造される。基材102の前面に形成された室（第2図に示された断面図の左側）は、第1図で実線で示される。基材102は背面に形成された通路（第2図に示された断面図の右側）は、第1図中で破線で示される。貫通連結（これは、一般に表面から他の表面に通過する穴である）は、第1図中、円により示される。全てのこのような通路は、米国特許第4,756,844号に記載されているように、透明なプラスチックから製造された実施態様に於いて、目視し得る。しかしながら、適用な場所で光路に関して用意がなされる場合には、不透明な材料からカートリッジを製造することが、また可能である。

第1図に示された装置は、二回の希釈を連続的に行ない得る。第一希釈に関連した装置の部分は110～190の番号が付されている。第二希釈に関

が試料測定室140と受容室150との間の分岐点にある流れ停止分岐点145に達する時、試料の流れが停止する。室150の上部に配置されたベント

159は、共通ベント101に連結されて室150からのガスの流出を可能にし、これにより、キャピラリー試料測定室140への試料の流れを可能にする。

過剰の試料が、流れ指示室130に向って通路120を下方に流れる。試料は最早測定室140に入り得ないので、試料は室の下部前端で累積する。何となれば、室の床は室の前部に向って下方に傾斜するからである（第2図、部分Aを参照のこと）。過剰の試料が廃棄出口134に達する時、廃棄溝160（これはキャピラリー寸法である）は、試料を廃棄室190中に引き出す。廃棄出口134は室130の重力的に低い位置にあるので、全ての過剰の試料が室130から排出されるまで、過剰の試料は廃棄室190に流入し続ける。

この時点で、破壊可能な容器175（これは希釈剤適用室170中に配置される）は、入口ポート177を通して挿入される機械的フィンガー（302；第2

図、部分Cに示される)により破壊される。容器175の破壊は、以下に詳しく説明される。希釈剤は、装置の前面に沿って溝180を流れ、装置の背面に向って溝181を通過し、入口138を介して流れ指示室130に入る。流れ指示室130及び廃棄室190の少なくとも一部を満たすのに十分な容量の希釈剤が与えられ、一方、流れを開始するのに十分な、流れ停止分岐点145に於ける静水圧を与えるのに十分な希釈剤が室170中に留まり、その結果、測定室140中に閉じ込められた試料が受容室150中に追い出され、その後希釈剤が追い出される。希釈剤は室150を満たし、それにより、室中の試料対希釈剤の一定の比を与える。

室150中の混合は、“相互混合カートリッジ”という発明の名称の米国特許出願第 号 (年 月 日出願)に記載されているような幾つかの技術により、得ることができる。試料及び希釈剤を、それらが室に入る際に混合を開始することが好ましく、その結果、ベントに入る混合物は室中に残存する混合物とほぼ同じ組成を

有する。しかしながら、ベントの容積は、無視し得る誤差が生じる程、十分に小さい。更に、高い正確度が所望される場合にはベント中に別の流れ停止分岐点を含んで、液体の過度の流出を防止することができる。このような流れ停止分岐点及び混合室へのベントは、以下に説明される第二希釈に関する装置の一部である。

受容室150中の出口210は、装置の第二希釈部分への混合物の入口として役立つ。しかしながら、この初期の第一希釈中、通路205は、第2図、部分Bに示される弁により塞がれる。弁が開放する時、混合物の一部が出口210並びに溝205及び220を通過して第二流れ指示室230(本明細書中、混合物流れ指示室と称される)に流入する。室230の床は、室の左側から、かつ室の背後から、室の床の右前コーナにある小さな領域に向って下方に傾斜する。この位置で、混合物測定室240は、分岐点232で混合物流れ指示室230に連結される。混合物測定室240は、流れ停止分岐点245で終端し、ここで室240は混合物受容室250と交差する。

受容室150中の混合物は、室150に通じる種々の通路中に設けられた希釈剤からの静水圧下にあるので、混合物及び最終的に未混合の希釈剤は、静水圧が平衡になるまで、混合物流れ指示室230に流入し続ける。混合物廃棄室及び室230を出る混合物廃棄通路は、第一希釈通路中の廃棄室190及び通路160と同様にして、設けることができる。しかしながら、第1図に示された態様に於いて、流れを調節するための別法が、提供される。この装置の目的は、反応体を含み得る希釈剤と少量の試料を混合し、受容室中で生じる反応を測定することであるので、第1図に示された装置は、通常、このような測定を行ない得る装置中に挿入される。光学測定が普通であり、第1図に示された装置に関して好ましい型の測定である。光源及び検出器は、光が受容室の所望の場所に衝突し、受容室及びその中に含まれた材料を通過し、カートリッジの他の側に配置された検出器に衝突するように、モニター中に配置される。これは、カートリッジをモニターの表面上の室中に挿入し、全ての部分

が互いに適当に位置合せされて配置されるようにすることにより達成される。本発明は、光源、検出器、及び記録手段に関して何ら新しいものを必要としない。何となれば、キュベットとかみ合い、それにより光測定を行なう全ての分光光度計が、必要な検出系及び記録系を与えるからである。

しかしながら、上記の如く、モニターは、カートリッジ中の液体通路中の種々の位置で液体の存在を検出するため、付加的な光源及び検出器を設けることにより容易に改良し得る。本明細書中、このような部品は系制御部品と称される。何となれば、それらは、モニターが、試料、希釈混合物、等のいずれが適当な順序で、且つ適当な時期に液体通路中の適当な位置に達したかを確かめる手段に相当するからである。例えば、光源及び検出器はカートリッジの反対側に配置でき、その結果、検出器は、流れ停止分岐点245に近い混合物測定室240中を通過する光を測定する。第1図に示されるように、測定室のこの部分は、誤差を最小にするために、測定室のその他の部分に対して小さ

くすることができる。検出器は、液体が流れ停止分岐点 245に近い測定室 240の端部に達したことを示す時、混合物が入口ポート 210に入ることを可能にする弁が閉鎖し得る。その後、混合物測定室中の流れは、混合物のメニスカスが流れ停止分岐点 245に達した時に、停止する。その後、混合物流れ指示室 230中に残存する過剰の混合物が、混合物廃棄出口260(これは、第1図に示されるようにキャピラリー溝である)に排出し得る。

通路 205中には配置された弁を閉じるための系制御を備え、且つキャピラリー廃棄溝 260を備えることは、混合物流れ指示室の高さより下に配置される、大きい重力供給廃棄室を有する必要を省く。これは、第1図に示される装置に望ましい。何となれば、これは二つの受容室中で磁気駆動式混合部材を用いる好ましい混合技術であるからである。カートリッジの下部にある比較的大きな廃棄容器を省くことは、受容室がカートリッジの下部の一層近くに配置されることを可能にし、これにより、混合部材と受容室と駆動マグネットとの

間の距離を減少し得る。キャピラリー廃棄室 260は、過剰の混合物の全てが混合物流れ指示室 230から除去されるまで、過剰の混合物を排出する。

この時点で、希釈剤室 270中に含まれる破壊可能な希釈剤容器 275中の第二希釈剤は、希釈剤容器 175と同様にして破壊される。それ故、希釈剤は、希釈剤適用場所 270で利用可能になり、溝 280、281、及び 282中を流れて、入口 238で混合物流れ指示室に入る。第一希釈と同様に、希釈剤が室 230、廃棄溝 260、及びベント 239を満たす際に、希釈剤により与えられる静水圧は、流れ停止分岐点で背圧を圧倒する。その後、希釈剤は混合物測定室 240から混合物受容室 250に追い出される。また、希釈剤は、混合物測定室 240を通して混合物受容室 250に流入し、閉じ込められた空気をベント 259により追い出す。ベント 259は、通常、ハウジングの上部で外部大気に排気するので、流れ停止分岐点は、ベント 259に入る混合物及び/または第二希釈剤の量を最小にするため、室 255中に設けられる。混合は、受容室 150の場

合と同様にして受容室 250中で行なわれる。

第2図は、第1図に示された異なる場所に於ける一連の断面図である。第2図の部分Aに示される断面図は、第一希釈に関連した幾つかの溝、室、ベントと交差する。前記の如く、装置はカバープレート 104及び 106を種々の室及び通路が形成される中央ボディ部材 102に取り付けることにより組立てられる。第2図の全ての部分に於いて、その図の左側は第1図に示された実施態様の前面を表わし、右側は背面を表わす。

第2図の部分Aの上部にて出発して、下方に移すと、通路 173はボディ部材 102の前面から背面に通じていることが見られる。第1図に示された種々の液体及び排気通路は、交差しないで夫々クロスオーバーする必要があるので、173の如き貫通通路は液体通路が一つの側から他の側に切り換えられることを可能にして、干渉を避ける。この例が、第1図中で液体通路中に見られ、これは第二希釈剤を希釈剤受容場所 270から混合物流れ指示室 230へ送出する。この流路は、廃棄室190(こ

れは装置の前面を占る)及びベント103(これは背面を占る)の両方をクロスオーバーする必要がある。これは、通路がベント 103をクロスオーバーするまで、ボディ部材 102の前面に沿って初期溝 280を設けることにより達成される。この時点で、貫通通路 281は液体通路をボディ 102の背面に切り換える。そこで、溝 282は、それが流れ指示室 230の後方の適当な場所に達するまで、廃棄室 190の後方を通る。その後、通路 238は、装置の前面に配置される流れ指示室へ通じる。これが達成される方法は、第2図の部分Aの上部付近に見られ、ここでベント 172は室 170をクロスベント通路 173に連結し、この通路 173はベント通路を装置の背面に移す。この時点で、共通ベント通路 101に連結がなされ、これが第1図に見られるが、第2図の部分Aに見られない。

また、通路 138が部分Aに見られるが、これは、第一希釈剤に混合室 130への接近を与え、装置の背面から室 130に入る。出口134(これにより過剰の試料が廃棄溝 160に入る)が、室 130の下部コ

ーナーに見られる。

混合室 150の上部コーナーに於けるベント 159の高い配置は、第2図の部分Aの下部付近にあることが明らかである。また、混合物が第二希釈系に送られる溝の第一部分を形成する溝 201に通じる入口ポート 210が室 150中に見られる。

第2図の部分Bは、共通ベント 101、室 170中に配置された容器 175、貫通通路 181、及び廃棄溝 160の如き、図の上部における幾つかの小さな特徴を示す。

特別な弁の具体例が、この図の右下部分に見られる。溝 205は、混合物 150を混合物流れ指示室 230に連結する混合物流れ溝である。薄い可撓性膜 206が、溝 205の後方に直接配置された開口部 208で裏プレート 106により適所に保持される。カートリッジが挿入されるモニター装置中に配置されたプランジャーは、カートリッジがモニターに位置合せされる時に開口部 208に隣接する。このプランジャーは、モニター中の種々の制御下にあり、モニターがモニターからの信号を受ける時

に、矢印方向に左に移される。このような信号は、例えば、モニター中へのカートリッジの挿入により与えることができる。プランジャー 301の端部は溝 205に適合するように成形され、その結果、プランジャーを左に押しやる場合には、可撓性膜 206が溝 205にぴったり合うように押しやられ、それにより溝をふさぐ。その後、混合が受容室で行なわれた後、プランジャー 301にかかる左方向に作用する力を解放すると、混合物が溝 205中を通して装置の残部に流入することを可能にする。

第2図の部分Cは、線C-Cに於ける、第1図の実施態様の垂直断面を示す。希釈剤室 270中に配置された第二希釈剤容器 275が見られる。この図は、開口部 177の場所で室 170と交差する。この開口部（これはカートリッジの背面に通じる）は、可撓性シール 178により覆われる。モニター中に配置されたプランジャー 302は、モニターの制御下で適当な時期に矢印の方向に左側に押しやるることができる。シール部材 178は、力を容器 175にプランジャー 302で適用するのに充分可撓

性であり、それにより、容器 175を破壊し、希釈剤を希釈剤室 170に放出する。プランジャー 302にかかるバイアス力を解放すると、プランジャー 302を、シール 178を破壊せずに、そのもとの位置（図示されるとおり）にもどす。

第2図の部分Cの下部に於いて、廃棄室 190及び第二希釈に関連した、幾つかの室及び通路が見られる。ボディ部材 102の背面に沿った貫通溝 281及び溝 282は、第二希釈剤を混合物流れ指示室 230に接近せしめ、それにより、希釈剤が通路 238に入る。キャピラリー廃棄溝 260に通じる貫通通路 234が、また見られる。

第2図の部分Dは、第1図の線D-Dで切断された垂直断面を示す。廃棄室 190と同様に、第二希釈剤容器 275及び希釈剤 270が、再度見られる。また、第二希釈剤室から混合物流れ指示室に通じる通路の一部である溝 280が、また見られ、同様にキャピラリー廃棄室 260の部分及び混合物測定室 240の部分が見られる。

第3図は、特別な診断を行なうため、第1図及

び第2図に示されたような型のカートリッジを用いて使用し得る試薬を示す、略図である。ヘモグロビンA_{2c}、即ち少量のヘモグロビン成分は正常の人間中に存在し、低血糖症があると増加する。それ故、ヘモグロビンA_{2c}測定は、糖尿病の長期のインシュリン制御の評価を与える。分析は、全血を第一組の試薬と最初に混合して全ヘモグロビン含量を測定し、その後、第一混合物のアリコートに関してヘモグロビンA_{2c}含量を測定することを要する。この方法の工程が、第3図に図示され、それらが第1図の装置中で行なわれるとおり、以下に説明する。

未測定の血液の液滴からの試料は、試料適用場所 110に供給される。試料は、試料流れ指示室 130に向かって流れるサンプル流れを通して測定室 140内に流入する。血液の流れは、分岐室 140及び混合／読取り室 150において停止する。容器 175が壊れたときには、チオシアネートの溶液は、血液試料を前方に押しやりながら、測定室 140を通して混合室 150内に流入する。混合室 150は、

血液とチオシアネートとの混合物により満たされる。ここで、往復運動する混合プレートにより血液とチオシアネートとの均質な混合がなされ、

(異なる位置において) 混合室 150 の壁上で被覆されたフェリシアニド及び凝着剤の試薬が溶解する。約 1 分後に、血液が溶解され、ヘモグロビンが変性されるであろう。この時点で、カートリッジが挿入されるモニターに設けられた光源及び検出器を用いて、540nm 及び 800nm での吸光度を読み取るにより、全ヘモグロビンが測定される。

次に、溝 205 の弁を開き、混合物の一部が測定(混合物分離)室系内に流入できるようにする。混合物が混合物測定室 240 の端部に到達するときには弁を閉じ、過剰の混合物が流れ指示室 230 を満たすこと、及び静水圧により混合物が混合室から追い出されることを防止する。一旦、混合物流れ制御 230 室(mixture flow control 230 chamber)がキャピラリードレン 260 により排出されたならば、希釈容器 275 が壊され、A_{2c}希釈剤が乾燥抗体ラテックス試薬室 250 内に流入できるようにし、

変形血液(すなわち、分離された混合物)の試料を混合物測定室 240 から混合/反応室 250 内に送り出した後、試薬(該試薬は、室 250 の室壁上に被覆されている)を再懸濁させる。次に、変性した血液/試薬混合物が混合され、かつ約 30 秒間に亘って濁り度の変化を測定することによって、ヘモグロビン A_{2c}を測定する。抗体が被覆されたラテックス粒子の凝集の結果として濁り度が増大する。抗体は、ヘモグロビン A_{2c}に対して特異的である。

第 1 図及び第 2 図に示す装置の全体は、約 10 cm の高さ、15 cm 以下の幅とを有しており、本体部材 102 の厚さは約 1 cm である。カートリッジは、他の分析的測定を行うため、容易に他のサイズにすることができる。

第 4 図及び第 5 図は、本発明による 2 つの流れ指示室の拡大斜視図であり、これらの図面においては、図示の視点から視ることのできる縁部が実線で示されており、室を介して視ることができる縁部が破線で示されている。第 4 図は第 1 図の室 130 に似ており、従って同じ番号が付してある。

室 130 は、頂面及び底面を除く全ての対向面が平行である本質的に切頭立方体すなわちクサビ状をなしている。後面の高さ X は、前面の高さ Y よりも小さい。室 130 の底面の前方のコーナ(角)には、測定室に通じる出口 132 と、廃棄室に通じる出口 134 ととが設けられている。出口 132 (試料測定室の入口) の直ぐ上のコーナには、試料の入口 136 及びサンプル適用場所から導かれた通路が設けられている。室 130 の後面の上方のコーナにはベント 139 及び希釈液入口 138 が設けられている。矢印 I は、試料が入口 136 を通って室 130 に到達した後、重力の作用により室 130 の左前方のコーナを流下して試料測定室の入口 132 に至る試料の最初の流れを示すものである。試料測定室が満たされると、矢印 II で示すように、室 130 の底部前面を横切って連続的に流れる。出口 134 は、室 130 の重力的に低い位置に配置されているため、過剰のサンプルは、測定室の入口 132 において測定室内の試料との接触により生じる表面張力により保持されている微小量を除き、全てのサンプルが室

130 を出るまで室 130 から連続的に引き出される。しかしながら、このようにして引き出される量は少量でありかつ比較的再生可能なものである。なぜならば、本発明の装置は、同一であるとは云わないまでも比較的近い大きさの表面張力特性を持つ特定種類の試料と共に使用できるように設計されているからである。

出口 132 と 134 との間で室 130 の前方の下面に示された位置 A は、前述のように、試料の測定トランジットを行うのに好ましい位置である。室 130 の後面 A' を通過する光が、前面の領域 A を通るときに検出されるように構成した検出器がモニターに配置されているならば、通路 II に沿って流れる試料を検出できるであろう。従って、位置 A における試料の最初の出現は、試料が測定室を満たして、通路 II を通って流れ始めたことを示すものである。試料が位置 A から消滅した場合には、希釈工程を開始することができる。僅かに大きな試料を使用して、試料が試料測定室を満たしかつ出口 132 をオーバーフローして僅かに室 130 内に

流入するけれども、試料が出口 134 に到達する程には多量に流入しないというレアケースにおいては、位置 A に設けられた検出器により、この不適正な試料サイズの自動希釈が防止されるであろう。試料の適正な測定を表示する正しい信号が受けられると、希釈液が入口 138 を通って流入し、矢印 III で示す通路に沿って流れる。これにより、前述の希釈工程が完了する。

第 4 図について説明した作動から分かるように、廃棄出口 134 は、通路の少なくとも最初の部分においてはキャピラリーの寸法にして、試料が出口 134 に到達すると直ちに室から試料を吸い上げる助けをなすように構成するのが好ましい。

第 4 図から、位置 A が室の底縁部を交差しているのが分かるであろう。かような位置が好ましいけれども、その理由は、前述のように、室のサイズが非常に小さいために、室を収容しているカートリッジをモニターに挿入するときに、整合性の僅かな誤差が生じるからである。この位置が、室の底縁部と交差するように選択される場合には、

口 232 に入る前に廃棄出口 234 に入る。しかしながら、入口 236 及び出口 232 に比べ、出口 234 は、全ての試料（ここでは通常、混合物）が通路 II a に沿って廃棄室に引き出されることがないサイズに形成されている。従って、充分な量の試料が、通路 II b に沿ってポート 232 を通り、測定室に流入できるようになっている。測定室が満たされた場合には、過剰の試料は、室が空になるまで通路 II a に沿って連続的に流れ続ける。次に、希釈液は、入口 238 を通って通路 III に沿って流れ、前述の希釈工程が完了する。

第 4 図について述べたものと同様な方法で光路が位置 A を通るように、モニターには光源及び検出器を設けることができる。しかしながら、第 4 図の実施態様（第 4 図の実施態様では 2 つの出口ポートの間に位置 A が配置されている）に比べ、第 5 図の実施態様の場合には、位置 A が試料入口と 2 つの出口ポートとの間に配置されている。しかしながら、この位置 A は、室内への試料の流入の検出にも使用でき、タイミング回路と組み合わせ

モニターの整合手段内で僅かに高く又は僅かに低く設置されたカートリッジは、底縁部と交差する光路を有し、従って、試料が室の底縁部に沿って移動するときに、試料が光路と交差することが保証される。所望ならば、室の成形工程中に室の後面 A をモールド成形して、光を正しい位置に指向させる働きをなすレンズを形成するように構成できる。

第 5 図は、第 1 図に示した第 2 流れ指示室と同様な制御流れ室の第 2 実施態様を示すものである。この室も截頭立方体に似ているが、底面が 1 つのコーナに向かって傾斜している。3 つの等しいコーナの高さを X で示しており、1 つの長いコーナを Y で示してある。室の頂面は水平であり、底面は Y コーナに向かって下方に傾斜している。室の種々の入口及び出口の番号は、室 230 について第 1 図で用いた参照番号に従って付してある。従って、試料は入口 236 を通って流入し、通路 1 に沿って室 230 の右下コーナへと流れる。第 4 図の実施態様とは異なり、通路 I は、測定室に通じる出

せた場合には、試料が試料測定室を満たしているかを判断するのに使用することができる。なぜならば、本発明の装置は、特定種類の試料（例えば全血液）に使用できるように設計されており、従って、測定室を満たすのに要する時間は比較的一定だからである。前述のように、室からの試料の減損をも検出することができる。

本発明のカートリッジは、一般的には米国特許第 4,756,844 号に開示されているような成形プラスチックで作られ、この米国特許に記載の製造方法と本発明の装置を作るのに要求される製造方法との間の主な相違点は、種々の室の形成に使用される金型にあるに過ぎない。この米国特許に開示されているように、種々のキャピラリー通路を通る流れ特性を改善するのにプラズマエッチングを使用することができる。なぜならば、殆どの成形プラスチックは疎水性を有するため、再生可能なキャピラリー流れを生じさせるには親水性にする必要があるからである。

キャピラリートラック及び室の一部をマスキン

グすることにより、優れた結果が得られることが分かっているので、内表面の全部をエッチングする必要はない。例えば、第1図及び第2図に示す実施態様の第1停止流れ分岐136は、面プレート104及び本体部材102(第4図を参照)により形成される室130のコーナにおいて生じる。流体が室130に流入するとき、流体通路が急に拡がると、停止流れ分岐が生じる。しかしながら、通路120が室130に入っているので、面プレート104に沿う連続面従って連続流路が存在する。通路120にプラズマエッチングを施すことは、該通路120を通るキャピラリー流れを維持する上で重要である。しかしながら、エッチング工程中に、通路120と室130との交差部をマスキングしておけば、停止流れ分岐部での面プレート104の領域が疎水性になり、従って、停止流れ分岐の作動特性が改善される。例えば他の停止流れ分岐部又は好ましくない箇所に液体を保留する傾向を有する室のコーナ及び縁部等のように、キャピラリー流れや閉じ込めが好ましくない他の場所における表面を同様に

マスキングすることによっても、作動特性を改善することができる。

同様に、室を選択的にプラズマエッチングすることにより、室内の表面に試薬を適用するとき、試薬の拡散を防止することができる。一般に、本発明のカートリッジには、溶液の形態をなす試薬が添加され、次に該試薬が乾燥されて安定な試薬組成物が形成される。エッチングされた表面に液体を添加した場合には、該液体は薄いフィルム状に拡散し、比較的大きな表面積を占める。これにより、混合室のような小さな領域に2つの試薬を適用する必要がある場合に、試薬の混合及び早期反応をもたらすことができる。しかしながら、表面の一部がプラズマエッチングされない場合には、液体状に適用された試薬は、適用された場所において拡散するというより、むしろ液滴状に維持される。プラズマエッチングを行う前に試薬が適用される表面を選択的にマスキングすることにより、試薬の拡散が小さくなるため、より小さな室を使用することができる。

本願においては、個々の特許又は特許出願が参考文献として個別に掲示されているけれども、これらの全ての特許及び特許出願は同程度の参考度合を以て本願に掲示されている。

以上、本発明について全て説明したけれども、当業者ならば、特許請求の範囲に記載の精神又は範囲から逸脱することなく種々の変更を施すことができるであろう。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の第一実施態様の垂直断面図である。

第2図は、第1図の場所A-A~D-Dに於て切断された、第1図の実施態様の一連の4つの垂直断面図である。

第3図は、本発明の装置中に使用される特別の分析方式の略図である。

第4図は、本発明の第一流れ指示室の拡大斜視図である。

第5図は、本発明の第二流れ指示室の拡大斜視図である。

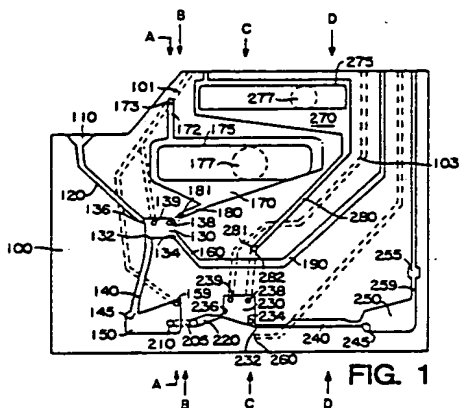


FIG. 2A FIG. 2B FIG. 2C FIG. 2D

